

⑫ 公開特許公報 (A)

平1-100125

⑬ Int. Cl.⁴
A 61 K 31/555
9/14

識別記号

庁内整理番号
7375-4C

⑭ 公開 平成1年(1989)4月18日

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全4頁)

⑮ 発明の名称 エブセレンの超微結晶を含む固体医薬製剤

⑯ 特 願 昭63-148414

⑰ 出 願 昭63(1988)6月17日

優先権主張 ⑱ 1987年6月20日 ⑲ 西ドイツ (DE) ⑳ P 37 20 493.9

㉑ 発 明 者 アクセル レメル ドイツ連邦共和国, デー-5030 ヒュアト-グロイエル,
ハインリツヒ-イミク-シュトラッセ 16㉒ 発 明 者 ユルゲン ザイデル ドイツ連邦共和国, デー-5024 プルハイム, ベンロエル
シュトラッセ 67㉓ 出 願 人 アー. ナターマン ウ ドイツ連邦共和国, デー-5000 ケルン 30, ナターマン
ント コンパニー ゲ アレー 1
ゼルシャフト ミット
ベシユレンクテル
ハフツング

㉔ 代 理 人 弁理士 青木 朗 外4名

明 細 書

1. 発明の名称

エブセレンの超微結晶を含む固体医薬製剤

2. 特許請求の範囲

1. 10 μmより小さい平均粒径を有する超微結晶の形の2-フェニル-1, 2-ベンズイソセレナゾール-3 (2H)-オン (エブセレン) を含むことを特徴とする、高いバイオアビリティを有する2-フェニル-1, 2-ベンズイソセレナゾール-3 (2H)-オンの固体医薬製剤。

2. 10~0.5 μmの平均粒径を有するエブセレン結晶を含む、請求項1記載の医薬製剤。

3. 錠剤、ピル、糖剤、カプセルまたは坐剤の形の、請求項1または2記載の固体医薬製剤。

4. 合成で得られたエブセレン結晶をグラインディングおよび/またはスクリーニングにより10 μmより小さい平均粒径を有する結晶粉末に変え、このようにして超微粉碎されたエブセレン結晶を公知の佐剤および賦形剤と混合することにより固体医薬製剤を調製することを特徴とする、請

求項1~3記載の固体医薬製剤の製造方法。

5. 10 μmより小さい平均粒径を有するエブセレン結晶の、医薬製剤の製造のための使用。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、高いバイオアビリティおよび他の有効な薬理的性質を有する2-フェニル-1, 2-ベンズイソセレナゾール-3 (2H)-オン (エブセレン) の固体医薬製剤およびその製造方法に関する。

エブセレンは公知の物質 (DE-PS 3027073) であり、R. WeberおよびH. Renson, Bulletin de la Soc. Chim. de France 1976(7/8), 1124-1126の方法により、2-メチルセレン-N-フェニルベンズアミドを五塩化燐と反応させ、次いで加水分解することにより製造することができる。エブセレン製剤は、多くの病気の治療、例えば、感染症の予防および治療、慢性腰痛の治療、および免疫系の刺激またはセレン欠乏症の場合に用いることができる。また、リウマチ病の治療に対する顕著な抗動脈硬化性および抗炎症性を有する。さらに、

エブセレンは、活性な酸素代謝産物の生成の増加による細胞の損傷により引き起こされる病気、例えば、肝臓障害、心筋梗塞、乾癬または放射線障害の治療に適する。しかしながら、エブセレンは水に対する溶解度が低いために広い活性範囲が制限されており、結果としてバイオアビリティが低くなっている。

本発明の目的は改良されたバイオアビリティを有するエブセレンの固体医薬製剤を提供することにある。

本発明に係るエブセレンの固体医薬製剤は、 $10\mu\text{m}$ より小さい、好ましくは $10\sim 0.5\mu\text{m}$ の平均粒径を有する超微結晶形のエブセレンを含むことを特徴とする。

バイオアビリティは、主として、医薬が投与された後で、血液循環に達する医薬の量の特徴づけるものである。バイオアビリティは、通常、血液レベル曲線を用いることにより測定される。これは、医薬または対応する代謝物が化学分析により血液中に検出可能であり、血液レベルは医薬の治

療効力に関係するということを仮定している。

比較を血液(血漿)濃度-時間曲線の下面積(AUC=曲線下面積)の間で行った。曲線下面積は、体循環に達する薬の量に相当し、分布容量および排出速度定数(代謝および排泄)によって決まる。

バイオアビリティは下記のパラメータを用いることにより特徴づけられる。

血液レベル曲線下の面積(AUC)

血液レベル最大 C_{max} の高さ

血液レベル最大に達する時間 T_{max}

同じ量で投与したミニピッグ(minipig)に対する血液試験は、超微結晶エブセレンはバイオアビリティにおける大きくべき増加を与えるということを示した。

従来用いられていた物質である、 $70\mu\text{m}$ の平均粒径を有する、合成で得られた結晶質エブセレンを、 $10\mu\text{m}$ より小さい、特に $2\mu\text{m}$ の平均粒径を有する超微結晶エブセレンと比較した。

超微結晶($2\mu\text{m}$)の形および結晶質(70

μm)のエブセレンを、 $50\text{mg}/\text{kg}$ 体重の投与量で、硬質ゼラチンカプセルにより絶食ミニピッグに投与した。

得られた時間に対する血漿濃度曲線を第1図に示す。類似の形であるにもかかわらず、 C_{max} 値および従ってAUC値において極めて顕著な差を示す。

超微結晶形は、摂取後 $1\sim 4$ 時間の間に $4.5\sim 5.5\text{mg Se}/\text{l}$ の血漿レベルを与えた。粒径 $70\mu\text{m}$ エブセレンの場合には、プラズマ濃度は明らかに低く、比較可能な T_{max} に対して $1.5\sim 2.5\text{mg Se}/\text{l}$ であった。

48 時間後、血漿レベルは両方の場合とも元の値に復した。

2種の製剤に対する平均AUC値($0\sim 48$ 時間)は、 $70\mu\text{m}$ の形に対しては $41\text{mg}\times\text{時間}/\text{l}$ であり、 $2\mu\text{m}$ の形に対しては $61\text{mg}\times\text{時間}/\text{l}$ であった。

48 時間の間の、尿からの平均合計排出量は、投与量に対する百分率として、 $70\mu\text{m}$ の形に対

しては 28 であり、最大形に対しては 59 であった。

これらの結果からわかるように、新規な超微結晶形のエブセレンは $70\mu\text{m}$ の形のエブセレンよりも明らかに有利である。

平均血漿レベルは、2倍に増加し、従って尿からの排泄も2倍となり、AUC値は約 50% 大きくなる。

新規な超微結晶形のエブセレンは、高いバイオアビリティを有し、種々の病気の治療、例えば、感染症の予防および治療、免疫系の刺激、またはセレン欠乏症において、より大きな成功の見込みをもって用いることができる。超微結晶形のエブセレンは、特に、抗動脈硬化および抗炎症特性を特徴とする。従って、これは特に関節症または慢性多発性関節炎の如きリウマチ病の治療、肝臓の治療、または乾癬の如き皮膚病の治療に特に適する。新規な製剤は毒性がなく、公知の抗炎症医薬とは異なり、潰瘍または腎臓刺激を与えることがないので、極めて十分に許容可能なものである。

本発明は、また、10 μ mより小さい平均粒径、特に0.5~10 μ mの、例えば、2 μ mの平均粒径を有する結晶を含むエブセレンの固体医薬製剤の製造方法に関する。

本発明に従って用いられる、10 μ mより小さい平均粒径を有するエブセレン結晶は、エブセレンの合成で得られた結晶をグラインディングすることにより製造される。ピン付きディスクミルまたはハンマーミルを用いることができる。所望の粒径を有するエブセレンが、ミルの速度、生成物の供給速度および/またはグラインディングの時間を変えることにより得られる。グラインディングのためにエアジェットミルを用いるのが特に有利である。本発明に係る医薬製剤は、エブセレン超微結晶を適当な佐剤と混合または粒状化し、この混合物または粒状化物から通常の方法で固体医薬製剤を生成させることにより製造される。

好ましい医薬製剤の例は、錠剤、ビル、糖剤およびカプセルである。

本発明は、また、超微結晶エブセレンを含む製

薬製剤に関する。本発明に係る製薬製剤は、経腸、経口、経直腸または非経口適用のためのものであり、薬学的に活性な成分を単独でまたは製薬用の通常の賦形剤とともに含む。有利には、活性成分の製薬製剤は、投与の方法に適合された個々の投与形、例えば、錠剤、糖剤、カプセル、坐剤またはグラニュールの形にある。活性成分の投与量は、通常、1日当り10~2000mg、好ましくは1日当り30~300mgであり、1回でまたは数回で、好ましくは日に2~3回で投与することができる。

本発明に係る医薬製剤の製造を下記の例によってさらに説明する。

例1

錠剤

0.5 μ mの平均粒径を有する超微結晶エブセレン	250mg
ラクトース	160mg
Kollidon 25	10mg
トウモロコシ澱粉	52mg

タルク 12mg

上記に挙げた物質を混合し、通常の方法でプレスした。プレスした製品を所望によりフィルムコートすることができる。

例2

カプセル

2 μ mの平均粒径を有する超微結晶エブセレン

100mg

タルク 10mg

Aerosil 200 200mg

上記の物質を混合し、通常の方法で粒状化し、硬質ゼラチンカプセル中に注ぎ入れる。

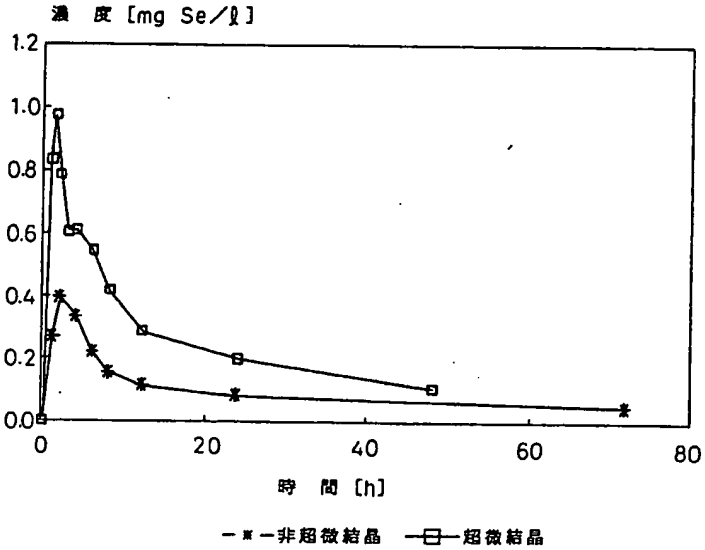
4. 図面の簡単な説明

第1図は、エブセレンの時間に対する血漿濃度曲線を示すグラフである。

図面の浄書(内容に変更なし)

平均血漿濃度

超微結晶および非超微結晶エブセレン 1000 mg



第 1 図

手 続 補 正 番 (方式)

6. 補正の対象

図 面

昭和63年10月25日

7. 補正の内容

図面の浄書(内容に変更なし)

特許庁長官 吉 田 文 毅 殿

8. 添付書類の目録

浄書図面

1 通

1. 事件の表示

昭和63年特許願第148414号

2. 発明の名称

エブセレンの超微結晶を含む固体医薬製剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人



名称 アー. ナターマン ウント コンパニー
ゲゼルシャフト ミット
ベシュレンクテル ハフツング

4. 代 理 人

住所 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号

静光虎ノ門ビル 電話 504-0721

氏名 弁理士(6579) 青 木 朗

(外4名)



5. 補正命令の日付

昭和63年9月27日(発送日)